

TỔNG QUAN VỀ GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN NẶNG DO MRSA

Hướng dẫn đồng thuận năm 2020

Dược sĩ Trần Thị Dịu

TÓM TẮT

Hướng dẫn đồng thuận đầu tiên về giám sát điều trị vancomycin trên bệnh nhân trưởng thành được xuất bản vào năm 2009. Một ủy ban đại diện cho 3 tổ chức (Hiệp hội Dược sĩ Hoa Kỳ [ASHP], Hiệp hội Bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ [IDSA] và Hiệp hội Dược sĩ các Bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ [SIDP]) đã tìm kiếm và xem xét tất cả các dữ liệu đã được thẩm định có liên quan đến vancomycin về đặc tính dược động học/dược lực học (PK/PD) in vitro và in vivo, bao gồm thông tin về hiệu quả lâm sàng, độc tính, tình trạng kháng vancomycin có liên quan đến nồng độ thuốc trong huyết thanh và hoạt động giám sát nồng độ vancomycin trong điều trị. Từ các kết quả nghiên cứu, các khuyến cáo về liều dùng và giám sát điều trị cụ thể vancomycin đã được đưa ra.

Các khuyến cáo chính trong hướng dẫn đồng thuận năm 2020 bao gồm: loại bỏ việc theo dõi thường xuyên nồng độ đỉnh vancomycin trong huyết thanh, nhấn mạnh tỷ lệ diện tích dưới đường cong trong 24 giờ với nồng độ ức chế tối thiểu (AUC/MIC) ≥ 400 mg.h/L là yếu tố dự đoán PK/PD chính, sử dụng AUC/MIC làm chỉ số tối ưu thay thế nồng độ đáy mục tiêu trong huyết thanh từ 15 đến 20 mg/L nếu MIC ≤ 1 mg/L trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường và MIC vancomycin nên được giả định là 1 mg/L khi dùng thuốc theo kinh nghiệm. Hướng dẫn cũng khuyến cáo nên sử dụng cân nặng thực tế để xác định liều và liều tải vancomycin đối với bệnh nhân bị bệnh nặng mắc nhiễm trùng nặng mặc dù dữ liệu còn hạn chế. Từ những khuyến cáo năm 2020, một số bài báo đã đánh giá tác động của hướng dẫn năm 2009 trên bệnh nhân dùng vancomycin điều trị bệnh nhân nhiễm MRSA về hiệu quả lâm sàng và độc tính. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, khi các khuyến cáo được công bố lần đầu sẽ có những vấn đề quan trọng chưa được giải quyết và những lỗ hổng kiến thức không thể giải quyết đầy đủ do không có đủ dữ liệu. Trên thực tế, hướng dẫn ban đầu không có đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo cụ thể về: liều và theo dõi cụ thể trên bệnh nhân nhi ngoài nhóm tuổi sơ sinh; liều và hiệu chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân béo phì và bệnh nhân suy thận, bao gồm hiệu chỉnh liều trong trường hợp bệnh nhân lọc máu; sử dụng liệu pháp truyền tĩnh mạch vancomycin kéo dài hay liên tục và dữ liệu an toàn về việc sử dụng vancomycin vượt quá 3g mỗi ngày. Ngoài ra, có rất ít hoặc không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của nồng độ đáy mục tiêu từ 15 đến 20 mg/L.

Hướng dẫn đồng thuận năm 2020 đánh giá dựa trên những dữ liệu khoa học hiện tại và những tranh cãi liên quan đến việc theo dõi nồng độ và liều dùng vancomycin đối với các



bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do MRSA (bao gồm (nhưng không giới hạn) trên nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, viêm phổi, viêm tủy xương và viêm màng não, loại trừ da và cấu trúc da không nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn tiết niệu) và đưa ra các khuyến cáo mới. Do thiếu dữ liệu để hướng dẫn các mục tiêu thích hợp nên việc xây dựng hướng dẫn này đã loại trừ nội dung đánh giá về vấn đề sử dụng vancomycin trên các chủng *S.aureus* (MSSA) nhạy cảm với methicillin, tụ cầu khuẩn coagulase âm tính và các mầm bệnh khác, do đó việc ngoại suy đối với các mầm bệnh này cần được xem xét hết sức thận trọng. Vì hướng dẫn tập trung vào việc tối ưu hóa liều dùng và theo dõi nồng độ vancomycin nên các khuyến cáo về sự phù hợp của việc sử dụng vancomycin, liệu pháp kháng sinh kết hợp hoặc thay thế và nhiều biện pháp can thiệp y tế có thể cần thiết để điều trị thành công các trường hợp nhiễm trùng MRSA xâm lấn nằm ngoài phạm vi của hướng dẫn này và sẽ không được trình bày trong bài viết này.

MỤC TIÊU PK/PD

Để tối ưu hóa liều dùng của bất kỳ kháng sinh nào, cần có sự hiểu biết rõ về mối liên hệ giữa tác dụng và độc tính của thuốc. Mặc dù nhiều chỉ số PD khác nhau của vancomycin được đề xuất, hiện nay tỷ lệ $AUC/MIC \geq 400$ mg.h/L (với MIC được xác định bằng phương pháp pha loãng [BMD]) là chỉ số PK/PD quan trọng được chấp nhận dựa trên sự hạn chế về kinh nghiệm và nghiên cứu trong việc đánh giá giá trị $AUC/MIC < 400$ mg.h/L. Các đánh giá mô hình PK/PD in vitro và in vivo áp dụng cho các trường hợp nhiễm MRSA đã phát hiện hoạt tính diệt khuẩn của vancomycin (tức là giảm 1 đến 2 log lượng vi khuẩn) đạt được khi tỷ lệ AUC/MIC_{BMD} xấp xỉ hoặc vượt quá 400 mg.h/L. Hơn nữa, dữ liệu in vitro cũng cho thấy rằng $AUC < 400$ mg.h/L có khả năng làm xuất hiện MRSA đề kháng và các chủng tụ cầu vàng kháng trung gian với vancomycin. Ngoài ra còn có nhiều nghiên cứu lâm sàng khác (chủ yếu là hồi cứu) ủng hộ mục tiêu PK/PD này của vancomycin.

DỮ LIỆU PK/PD TRÊN NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

Mặc dù tỷ lệ $AUC/MIC_{BMD} \geq 400$ mg.h/L hiện được coi là mục tiêu PK/PD tối ưu, nhưng mục tiêu này phần lớn bắt nguồn từ các nghiên cứu quan sát, đơn trung tâm, hồi cứu trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do MRSA. Hiện nay, hầu hết các nghiên cứu lâm sàng mang tính bước ngoặt thiết lập mục tiêu PK/PD đều dựa vào công thức tính độ thanh thải vancomycin (CL), đơn giản là dựa trên liều vancomycin hàng ngày và chức năng thận để xác định giá trị AUC. Đánh giá hiện tại về những dữ liệu này đã chứng minh rằng các công thức CL có thể cho những ước tính không chính xác về AUC. Phát hiện này không có gì đáng ngạc nhiên vì sự phơi nhiễm vancomycin giữa các bệnh nhân nội trú trong lâm sàng khác nhau đáng kể và không thể đưa ra ước tính chính xác về các biến số phơi nhiễm trên một cá nhân nhất định dựa trên công thức CL bắt nguồn từ phương trình ước lượng mức lọc cầu thận. Trong hầu hết các trường hợp, cách tiếp cận dựa trên công thức CL sẽ đánh giá độ thanh thải vancomycin cao hơn khoảng 40% đến 50% so với thực tế. Mặc dù trước đây việc ước tính AUC trên lâm sàng là rất phức tạp, nhưng Neely và các cộng sự đã chứng minh rằng các





chương trình phần mềm Bayesian có thể được sử dụng để ước tính AUC một cách chính xác và đáng tin cậy mà chỉ cần lấy mẫu PK tại nồng độ đáy. Tuy nhiên, ước tính AUC có độ chính xác cao hơn khi đo cả nồng độ đỉnh và đáy so với việc chỉ sử dụng nồng độ đáy. Lodise và các cộng sự đã sử dụng phương pháp Bayesian để ước tính AUC hàng ngày trong một nghiên cứu hồi cứu, đơn trung tâm trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do MRSA, kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị được tối đa hóa khi tỷ lệ AUC/MIC_{BMD} ngày 1 và ngày 2, tương ứng với AUC/MIC vượt quá 521 và 650 mg.h/L. Tương tự, Casapao và cộng sự cũng đưa ra lưu ý rằng nguy cơ thất bại điều trị bằng vancomycin trên những bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do MRSA cao nhất trong những bệnh nhân có tỷ lệ $AUC/MIC_{BMD} \leq 600$ mg.h/L và mối quan hệ này vẫn tồn tại sau khi điều chỉnh các yếu tố như nhập viện vào khoa chăm sóc đặc biệt (ICU), sự hiện diện của tụ cầu vàng kháng trung gian với vancomycin và các bệnh mắc kèm khác. Ngược lại với các nghiên cứu của Lodise và Casapao, một số đánh giá hồi cứu, quy mô nhỏ đã báo cáo ngưỡng AUC/MIC theo ước tính Bayesian thấp hơn vì AUC được đo ở nồng độ ổn định và MIC được xác định bằng phương pháp Etest. Tuy nhiên, giá trị MIC_{Etest} có xu hướng cao hơn giá trị MIC_{BMD} từ 1,5 đến 2 lần, do đó ngưỡng AUC/MIC_{BMD} trong các nghiên cứu của Lodise và Casapao có khả năng sẽ phù hợp hơn.

Để khắc phục những hạn chế liên quan đến các nghiên cứu hồi cứu, đơn trung tâm trước đó, một nghiên cứu tiến cứu quan sát, đa trung tâm đã được thực hiện để đánh giá mối quan hệ giữa tỷ lệ AUC/MIC ngày thứ 2 ($AUC/MIC_{Etest} \geq 320$ mg.h/L và $AUC/MIC_{BMD} \geq 650$ mg.h/L) và kết quả điều trị của các bệnh nhân trưởng thành mắc nhiễm khuẩn huyết do MRSA ($n = 265$). Trong các phân tích đa biến, tỷ lệ thất bại điều trị không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Các kết quả phân tích toàn cầu hậu kiểm cho thấy rằng bệnh nhân ở 2 nhóm có AUC thấp nhất (tức là những người có $AUC \leq 515$ mg.h/L) có kết quả chung tốt nhất (được định nghĩa là không có cả thất bại điều trị và tổn thương thận cấp tính [AKI]). Mặc dù kết quả nghiên cứu là tương tự nhau ở 2 nhóm có mức phơi nhiễm AUC thấp nhất, nhưng chỉ 20% đối tượng nghiên cứu ($n = 54$) có $AUC \leq 400$ mg.h/L và không rõ liệu kết quả về hiệu quả có được duy trì ở mức $AUC < 400$ mg.h/L hay không. Đáng chú ý, giá trị AUC cao hơn được trích dẫn ở trên ($AUC > 515$ mg.h/L) đã cung cấp một chỉ số kết hợp cả hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ xuất hiện AKI nằm trong phạm vi AUC được khuyến cáo từ 400 đến 600 mg.h/L (giả định MIC là 1 mg/L).

Nói chung, các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tạo ra các ước tính hợp lệ về giá trị AUC thông qua các mô hình Bayesian khi tiến hành phân tích kết quả phơi nhiễm vancomycin trên bệnh nhân. Dữ liệu hiện tại về hiệu quả điều trị của vancomycin chủ yếu bắt nguồn từ các nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết do MRSA, một số nghiên cứu về viêm phổi, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và không có nghiên cứu nào về viêm tủy xương và viêm màng não. Hơn nữa, dữ liệu về MIC = 2 mg/L còn hạn chế, cho thấy cần có nhiều nghiên cứu hơn để xác định mục tiêu AUC/MIC tối ưu cho giá trị MIC này hoặc cân nhắc sử dụng kháng sinh thay thế. Dữ liệu hiện có cũng nhấn mạnh nhu cầu cấp thiết về các thử





nghiệm lâm sàng quy mô lớn, đa trung tâm, ngẫu nhiên để tối ưu hóa liều vancomycin. Khi dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm trong tương lai xuất hiện, điều quan trọng đối với các bác sĩ lâm sàng là phải nhận ra rằng: Sự hiểu biết hiện tại của chúng ta về mục tiêu PK/PD liên quan đến hiệu quả điều trị và độc tính của vancomycin có thể thay đổi, và điều này có thể làm thay đổi liều dùng vancomycin hiện tại để tối ưu hóa tác dụng và tối thiểu độc tính.

ĐỘC LỰC HỌC: TỔN THƯƠNG THẬN CẤP TÍNH [AKI]

Tổn thương thận cấp tính (AKI) là một trong những mối quan tâm lớn nhất khi sử dụng vancomycin. Mặc dù nhiều định nghĩa về AKI liên quan đến vancomycin đã được sử dụng trong các tài liệu, nhưng hầu hết các nghiên cứu đều định nghĩa đó là sự gia tăng mức creatinine huyết thanh (SCr) $\geq 0,5$ mg/dL hoặc tăng 50% so với mức cơ bản hoặc độ thanh thải creatinin (CL_{cr}) giảm 50% so với mức cơ bản trong 2 ngày liên tiếp mà không giải thích được bằng các nguyên nhân khác. Gần đây, người ta đề xuất ngưỡng creatinin huyết thanh thấp hơn (tăng SCr $\geq 0,3$ mg/dL trong khoảng thời gian 48 giờ) có thể được coi là một chỉ số về AKI liên quan đến vancomycin, ngưỡng này được áp dụng từ Mạng lưới nghiên cứu về tổn thương thận cấp (AKIN) và Hội đồng về cải thiện kết cục bệnh thận toàn cầu (KDIGO). Tỷ lệ mắc AKI liên quan đến vancomycin rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong một phân tích tổng hợp của Van Hal và cộng sự, tỷ lệ mắc AKI liên quan đến vancomycin dao động từ 5% đến 43%. Tương tự, Sinha Ray và cộng sự đã báo cáo rằng nguy cơ tương đối của AKI với vancomycin là 2,45 (khoảng tin cậy 95%: 1,69-3,55), với hiệu số nguy cơ (AR) là 59%. Hầu hết các đợt AKI phát triển sau 4 đến 17 ngày điều trị. Nhiều bệnh nhân, đặc biệt là những người bị bệnh nặng, không phục hồi hoàn toàn chức năng thận sau AKI và thậm chí AKI nhẹ có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ sống sót lâu dài, tăng tỷ lệ mắc bệnh, kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí chăm sóc sức khỏe. Với bất kỳ loại thuốc nào, các bác sĩ cần phải hiểu rõ về độc tính để có thể lựa chọn liều điều trị tối ưu. Trong một số nghiên cứu, phần lớn có tính chất hồi cứu, các tác giả đã cố gắng tìm ra mối quan hệ giữa phơi nhiễm vancomycin và xác suất xảy ra AKI. Mặc dù dữ liệu còn hạn chế nhưng tài liệu tổng hợp cho thấy nguy cơ AKI tăng theo nồng độ đáy, đặc biệt khi duy trì nồng độ trên 15-20 mg/L. Tương tự, có dữ liệu gần đây cho thấy nguy cơ AKI tăng tỷ lệ thuận với AUC vancomycin, đặc biệt khi AUC hàng ngày vượt quá 650 đến 1.300 mg.h/L. Hơn nữa, các nghiên cứu trên động vật cũng đã chứng minh rằng AUC là yếu tố dự báo mạnh mẽ về AKI chứ không phải nồng độ đáy. Suzuki và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu đánh giá AUC trung bình của vancomycin liên quan đến AKI, kết quả cho thấy hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán AKI có giá trị AUC từ 600 đến 800 mg.h/L, so với 400 đến 600 mg.h/L ở những người không mắc AKI ($P = 0,014$). Tương tự, Lodise và cộng sự cũng đưa ra kết quả xác suất AKI tăng gấp 2,5 lần ở những bệnh nhân có giá trị AUC trên 1.300 mg.h/L so với những bệnh nhân có giá trị thấp hơn (30,8% so với 13,1%, $P = 0,02$). Mặc dù giá trị AUC trên 1.300 mg.h/L có liên quan đến việc tăng đáng kể nguy cơ AKI, nhưng cũng tồn tại mối liên quan giữa AKI với AUC hàng ngày và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân.





Một nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm của Zasowski và cộng sự cũng báo cáo mối quan hệ tương tự giữa ngưỡng AUC ước tính theo Bayesian và AKI trên 323 bệnh nhân; giá trị AUC ≥ 1.218 mg.h/L trong 0 đến 48 giờ, ≥ 677 mg.h/L trong 0 đến 24 giờ, và ≥ 683 mg.h/L trong 24 đến 48 giờ hoặc nồng độ đáy $\geq 18,2$ mg/L có liên quan đến nguy cơ độc thận tăng gấp 3 đến 4 lần. Tương tự, trong nghiên cứu nói trên, các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do MRSA cho thấy AKI tăng liên tục từ ngày thứ 2 trở đi và những bệnh nhân có giá trị AUC ngày thứ 2 ≥ 793 mg.h/L có nguy cơ cao nhất bị AKI. Với sự hiểu biết về nồng độ gây độc tiềm tàng, các dữ liệu nghiên cứu cho thấy việc hiệu chỉnh liều vancomycin theo AUC có thể làm giảm sự xuất hiện của AKI liên quan đến vancomycin. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 1.280 bệnh nhân nhập viện, Finch và cộng sự đã so sánh tỷ lệ nhiễm độc thận trên những bệnh nhân được theo dõi AUC với nồng độ đáy. Kết quả nghiên cứu cho thấy liều vancomycin được điều chỉnh dựa vào kết quả theo dõi AUC độc lập với việc giảm đáng kể AKI (tỷ lệ chênh lệch [OR] 0,52; KTC 95%: 0,34-0,80; P = 0,003) và AUC trung vị ước tính theo Bayesian thấp hơn khi dùng liều theo AUC so với theo dõi nồng độ đáy (474 mg.h/L [SD: 360-611] so với 705 mg.h/L [SD: 540-883]; P < 0,001). Trong nghiên cứu tiến cứu của Neely và cộng sự, bệnh nhân được theo dõi nồng độ đáy từ 10 đến 20 mg/L trong năm thứ nhất so với giá trị AUC ước tính theo Bayesian là ≥ 400 mg.h/L trong năm thứ 2 và 3. Độc tính trên thận xảy ra ở 8% đối tượng trong năm thứ nhất, 0% và 2% đối tượng lần lượt trong năm thứ 2 và 3 (P = 0,01). Nồng độ đáy trung bình và giá trị AUC liên quan đến AKI là 15,7 mg/L và 625 mg.h/L, so với các giá trị 8,7 mg/L và 423 mg.h/L ở những đối tượng không mắc AKI (P = 0,02). Nói chung, các phân tích lâm sàng đã được công bố cho thấy rằng AUC hàng ngày ≥ 400 mg.h/L là yếu tố quyết định tính hiệu quả còn nguy cơ AKI có liên quan đến AUC và nồng độ đáy. Quan trọng hơn, những dữ liệu này cung cấp thêm thông tin về cửa sổ điều trị của vancomycin. Khi đánh giá độc tính của vancomycin, điều quan trọng là phải nhận biết các yếu tố khác có thể làm phức tạp hoặc làm trầm trọng thêm nguy cơ AKI. Các yếu tố ở bệnh nhân liên quan đến độc tính trên thận bao gồm tăng cân, rối loạn chức năng thận từ trước và bệnh hiểm nghèo. Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận như aminoglycosid, thuốc lợi tiểu quai, amphotericin B, thuốc cản quang tiêm tĩnh mạch và thuốc vận mạch đã được chứng minh làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận. Gần đây, piperacillin/tazobactam và flucloxacillin đã được báo cáo làm tăng nguy cơ AKI trên bệnh nhân dùng vancomycin. Không rõ liệu ngưỡng AKI do vancomycin gây ra có thay đổi tùy theo các biến số này hay không, nhưng các bác sĩ lâm sàng nên lưu ý đến khả năng gia tăng nguy cơ khi kê đơn vancomycin cho bệnh nhân có các tình trạng này. Dựa trên bằng chứng tốt nhất hiện nay, giá trị AUC vancomycin hàng ngày (giả định MIC là 1 mg/L) nên được duy trì trong khoảng từ 400 đến 600 mg.h/L để giảm thiểu khả năng gây độc cho thận và tối đa hóa hiệu quả đối với nhiễm trùng nghi ngờ hay chắc chắn do MRSA. Khi kết quả nuôi cấy hoặc biểu hiện lâm sàng loại trừ nhiễm MRSA, việc sử dụng vancomycin theo kinh nghiệm nên được giảm bớt, bằng cách giảm liều vancomycin



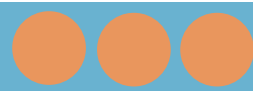


hoặc bắt đầu dùng kháng sinh thay thế. Việc ngoại suy các khuyến cáo trong hướng dẫn đối với MRSA không xâm lấn và các mầm bệnh khác cần được xem xét hết sức thận trọng.

GIÁM SÁT ĐIỀU TRỊ

Giám sát điều trị vancomycin trước đó thường tập trung vào việc duy trì nồng độ đáy từ 15 đến 20 mg/L đối với các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do MRSA. Các hướng dẫn trước đây khuyến cáo theo dõi nồng độ đáy như một dấu hiệu thay thế cho tỷ lệ AUC/MIC do sự khó khăn trong việc ước tính AUC trong thực hành lâm sàng. Việc tính toán AUC bao gồm việc thu thập nhiều nồng độ vancomycin huyết thanh trong cùng khoảng thời gian dùng thuốc, sau đó sử dụng phần mềm PK để tính toán (không phải cơ sở y tế nào cũng có sẵn). Do đó, hướng dẫn này coi việc dùng thuốc theo nồng độ đáy là một giải pháp thay thế thực tế hơn cho việc dùng thuốc theo hướng dẫn AUC/MIC trong thực tế. Mặc dù khuyến cáo duy trì nồng độ đáy từ 15 đến 20 mg/L đối với các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do MRSA đã được thực hiện tốt trong điều trị, nhưng lợi ích lâm sàng của việc duy trì nồng độ đáy vancomycin cao hơn vẫn chưa được ghi nhận rõ ràng. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng giá trị đáy có thể không phải là đại diện tối ưu cho các giá trị AUC. Trong khi nồng độ đáy đảm bảo đạt được mức tích lũy tối thiểu, thì một loạt các đường cong nồng độ - thời gian có thể dẫn đến giá trị đáy giống hệt nhau. Patel và cộng sự đã báo cáo một loạt các trường hợp có giá trị AUC từ chế độ liều vancomycin khác nhau nhưng giá trị đáy tương tự nhau. Sự khác biệt giữa giá trị đáy và giá trị AUC trong điều trị là do AUC là tổng lượng phơi nhiễm thuốc tích lũy (tức là đường cong nồng độ thuốc theo thời gian), ngược lại nồng độ đáy biểu thị một điểm tiếp xúc duy nhất ở cuối khoảng thời gian dùng thuốc. Trong thực hành lâm sàng, việc theo dõi nồng độ đáy sẽ giúp đạt được một giá trị AUC tối thiểu hàng ngày. Cụ thể, trong khi AUC 24 giờ (AUC_{24h}) phần lớn đại diện cho nồng độ trung bình trong khoảng thời gian đó [AUC_{24h} (mg.h/L) = nồng độ trung bình (mg/L) x 24 (giờ)], còn đối với mức đáy từ 15 đến 20 mg/L, điều này thường tương đương với AUC hàng ngày vượt quá 400 mg.h/L. Tuy nhiên, có sự thay đổi đáng kể trong giá trị cận trên AUC liên quan đến giá trị đáy. Mặc dù việc theo dõi điều trị dựa vào nồng độ đáy hiện nay đang được sử dụng, nhưng những hạn chế tiềm ẩn xung quanh cho thấy rằng việc theo dõi nồng độ đáy có thể không đủ để lựa chọn liều điều trị vancomycin trên tất cả các bệnh nhân. Tỷ lệ AUC/MIC được coi là yếu tố PK/PD tác động đến hiệu quả của vancomycin, các bác sĩ lâm sàng được khuyên nên sử dụng liều dùng theo hướng dẫn AUC và giả định MIC_{BMD} là 1 mg/L (trừ khi kết quả kháng sinh đồ biết được MIC_{BMD} lớn hơn hoặc nhỏ hơn 1 mg/L). Giá trị MIC ít quan trọng hơn vì nhiều lý do: Đầu tiên, phạm vi giá trị MIC vancomycin giữa các chủng MRSA hiện tại là hẹp và $MIC_{BMD 90}$ ở hầu hết các cơ sở là 1 mg/L hoặc ít hơn; thứ hai, việc đo các giá trị MIC không chính xác, với độ pha loãng $\pm 1 \log_2$ và độ biến thiên từ 10% đến 20% được coi là chấp nhận được, do đó sự biến thiên của các giá trị MIC được báo cáo gặp phải trong thực hành lâm sàng thông thường có khả năng không chính xác; thứ ba, có sự khác biệt lớn giữa các phương pháp xét nghiệm MIC hiện có trên thị trường so với phương pháp BMD; cuối cùng, kết quả





MIC thường không có trong vòng 72 giờ đầu tiên sau khi thu thập mẫu nuôi cấy. Tuy nhiên dữ liệu hiện tại cho thấy tỷ lệ AUC/MIC của vancomycin cần phải được tối ưu hóa sớm trong quá trình điều trị. Giá trị AUC hàng ngày (giả định MIC_{BMD} là 1 mg/L) nên được duy trì trong khoảng từ 400 đến 600 mg.h/L để tối đa hóa hiệu quả và giảm thiểu khả năng xảy ra AKI. Trước đây việc theo dõi AUC yêu cầu thu thập nhiều nồng độ trong cùng khoảng thời gian dùng thuốc. Với những dữ liệu này, bác sỹ lâm sàng sẽ tính toán AUC bằng quy tắc tuyến tính hình thang. Cách tiếp cận này yêu cầu thu thập chính xác nồng độ vancomycin, khiến nó hầu như không thực tế khi nằm ngoài bối cảnh nghiên cứu. Tuy nhiên, điều này không còn đúng nữa bởi vì hiện tại AUC có thể ước tính chính xác với việc lấy mẫu PK hạn chế. Một trong những cách tiếp cận là sử dụng các chương trình phần mềm Bayesian để ước tính giá trị AUC của vancomycin với việc lấy mẫu PK tối thiểu (tức là 1 hoặc 2 nồng độ vancomycin) và đưa ra các khuyến cáo về liều dùng tiếp theo. Một cách tiếp cận khác bao gồm việc sử dụng 2 nồng độ (đỉnh, đáy) và các phương trình PK phân tích đơn giản để ước tính giá trị AUC.

GIÁM SÁT AUC THEO PHƯƠNG PHÁP BAYESIAN

Việc định liều theo hướng dẫn của Bayesian một phần dựa trên Định lý Bayesian, định lượng mối quan hệ tuần tự giữa phân bố xác suất ước tính của các giá trị PK trên từng bệnh nhân (ví dụ: thể tích $[V_d]$ hoặc CL) trước khi dùng thuốc dựa trên cách thức hoạt động của thuốc trong một nhóm bệnh nhân trước đó (giá trị Bayesian trước đó) và phân bố xác suất được sửa đổi của các giá trị thông số PK trên một bệnh nhân cụ thể bằng cách sử dụng dữ liệu về liều dùng và nồng độ thuốc chính xác (kiểu Bayesian điều kiện hậu nghiệm). Tóm lại, phần mềm tối ưu hóa liều Bayesian áp dụng mô hình PK của quần thể sử dụng vancomycin được phát triển tốt như mô hình Bayesian trước đó, cùng với nồng độ thuốc quan sát được của từng bệnh nhân trong dữ liệu, để tính toán phân bố giá trị thông số Bayesian cho bệnh nhân đó. Sau đó, phần mềm tối ưu hóa liều dùng sẽ tính toán chế độ dùng thuốc dựa trên hồ sơ bệnh nhân cụ thể. Ưu điểm của phương pháp Bayesian là nồng độ vancomycin có thể được thu thập trong vòng 24 đến 48 giờ đầu tiên thay vì ở trạng thái ổn định (sau liều thứ ba hoặc thứ tư) và thông tin này có thể được sử dụng để tính toán cho các liều tiếp theo. Các chương trình định lượng Bayesian cung cấp các kế hoạch điều trị tiếp theo, chẳng hạn như liều nạp trước sau đó chuyển sang chế độ liều duy trì thấp hơn, để nhanh chóng đạt được nồng độ mục tiêu trong vòng 24 đến 48 giờ đầu tiên trên những bệnh nhân bị bệnh nặng. Phương pháp Bayesian cũng cung cấp khả năng tích hợp các đồng biến, chẳng hạn như CL_{Cr} , trong các mô hình PK cấu trúc (dữ liệu Bayesian trước đó) giải thích cho những thay đổi sinh lý bệnh dễ xảy ra ở những bệnh nhân nguy kịch. Việc kết hợp các đồng biến giải thích cho những thay đổi "động" này đóng vai trò như một cách để xác định các kế hoạch dùng thuốc nhằm tối ưu hóa hiệu quả và dự đoán liều dùng trong tương lai ở bệnh nhân vẫn tiếp tục theo dõi PK. Các chương trình phần mềm tối ưu hóa liều theo Bayesian hiện đã có sẵn và có thể được sử dụng trong thời gian thực để xác định liều vancomycin tối ưu dễ dàng đạt được





mục tiêu AUC (giả định MIC_{BMD} là 1 mg/L). Các chương trình Bayesian mang lại nhiều ưu điểm so với các chương trình phần mềm phương trình bậc một truyền thống. Sử dụng dữ liệu dược động học vancomycin được lấy mẫu từ 3 nghiên cứu bao gồm 47 người trưởng thành có chức năng thận khác nhau, Neely và các cộng sự đã chứng minh rằng các chương trình phần mềm Bayesian kết hợp với mô hình PK có thể được sử dụng để tạo ra các dữ liệu dược động học vancomycin chính xác và đưa ra ước tính đáng tin cậy về giá trị AUC_{24h} chỉ bằng cách lấy mẫu PK. Đáng lưu ý, nghiên cứu này hạn chế đưa các nhóm đối tượng đặc biệt vào và không rõ liệu phương pháp ước tính AUC theo Bayesian này có thể áp dụng cho bệnh nhân béo phì, bệnh nhân bị bệnh nặng, bệnh nhân nhi và bệnh nhân có chức năng thận không ổn định hay không. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 65 đối tượng của Al-Sulaiti và cộng sự cho thấy việc ước tính AUC bằng cả nồng độ đỉnh và đáy (so với ước tính chỉ với nồng độ đáy) có thể cải thiện hiệu quả điều trị của vancomycin. Cho đến khi có thêm dữ liệu, tốt nhất nên ước tính AUC Bayesian bằng cách sử dụng 2 nồng độ vancomycin (đỉnh và đáy).

GIÁM SÁT AUC BẰNG PHƯƠNG TRÌNH PK BẬC MỘT

Ngoài ra, AUC có thể được ước tính chính xác dựa trên việc thu thập 2 nồng độ vancomycin trong huyết thanh ở trạng thái ổn định theo thời gian và sử dụng các phương trình PK bậc một. Các phương trình được sử dụng để tính toán AUC từ 2 mẫu một phần dựa trên phương pháp ban đầu do Begg, Barclay và Duffl đề xuất cho aminoglycosid và được sửa đổi bởi Pai và Rodvold. Tốt nhất nên sử dụng nồng độ đỉnh ở trạng thái ổn định (1 đến 2 giờ sau khi kết thúc truyền) và nồng độ đáy trong cùng khoảng thời gian dùng thuốc (nếu có thể) khi ước tính AUC. Ưu điểm chính của phương pháp này là đơn giản hơn và dựa vào ít giả định hơn phương pháp Bayesian. Các phương trình PK bậc một được sử dụng để ước tính AUC cũng đã quen thuộc với hầu hết các bác sĩ lâm sàng, tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng trong thực tế. Sau khi ước tính AUC_{24h} , bác sĩ lâm sàng chỉ cần điều chỉnh lại tổng liều hàng ngày để đạt được AUC_{24h} mong muốn, vì sự thay đổi tổng liều hàng ngày sẽ mang lại những thay đổi tỷ lệ trong AUC_{24h} được quan sát. Hạn chế chính của phương pháp này là khả năng thích ứng vì chỉ có thể phản ánh AUC trong khoảng thời gian lấy mẫu. Như vậy, tính toán AUC này sẽ không chính xác nếu có thay đổi sinh lý như rối loạn chức năng thận xảy ra trong hoặc sau giai đoạn lấy mẫu. Hơn nữa, rất khó để ước tính vancomycin AUC_{24h} bằng phương pháp dựa trên công thức ở những bệnh nhân dùng nhiều chế độ dùng thuốc trong khoảng thời gian 24 giờ. Nếu khoảng cách dùng vancomycin lớn hơn một lần trong ngày, thì AUC_{24h} sẽ là hàm số của số liều giống nhau được dùng trong khoảng thời gian đó (ví dụ, AUC phải được nhân với 2 trong khoảng thời gian dùng thuốc 12 giờ để tính giá trị thực AUC_{24h}). Điều này cũng dẫn tới việc các bác sĩ nên ưu tiên thu thập nồng độ ở trạng thái ổn định.

THỜI GIAN LẤY MẪU PK

Thời điểm đạt được các giá trị AUC mục tiêu (giả định MIC_{BMD} là 1 mg/L) hiện vẫn chưa được biết rõ. Ban đầu, tỷ lệ mục tiêu AUC/MIC thu được từ mô hình động vật được dựa trên giá trị AUC từ 0 đến 24 giờ. Hướng dẫn vancomycin năm 2009 nêu rõ nồng độ đáy cần được





đánh giá ở trạng thái ổn định (tức là trước liều thứ tư). Trên thực tế, khó xác định trạng thái ổn định trong thực hành lâm sàng và thời điểm dùng liều thứ tư phụ thuộc nhiều hơn vào khoảng cách dùng thuốc (tức là 12 so với 24 giờ) so với tình trạng ở trạng thái ổn định. Do tầm quan trọng của việc điều trị sớm và thích hợp, AUC mục tiêu nên sớm đạt được trong quá trình điều trị, tốt nhất là trong vòng 24 đến 48 giờ đầu tiên. Nếu việc theo dõi được bắt đầu sau liều đầu tiên, sự ảnh hưởng của liều nạp tới AUC thực tế có thể khác nhau tùy thuộc vào chênh lệch giữa liều nạp so với liều duy trì. Quyết định trì hoãn theo dõi điều trị quá 48 giờ nên dựa trên mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng và đánh giá lâm sàng.

TÓM TẮT VÀ KHUYẾN CÁO

- 1. Trên những bệnh nhân nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định nhiễm MRSA nghiêm trọng, mục tiêu AUC/MIC_{BMD} là từ 400 đến 600 (với giả định MIC_{BMD} vancomycin là 1 mg/L) để đạt được hiệu quả lâm sàng trong khi vẫn đảm bảo an toàn cho bệnh nhân (A-II). Liều dùng từ 15-20 mg/kg, truyền ngắt quãng mỗi 8-12 giờ được khuyến cáo cho hầu hết bệnh nhân có chức năng thận bình thường khi giả định MIC_{BMD} là 1 mg/L. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, mức liều này có thể không đạt được mục tiêu AUC/MIC mong muốn khi MIC vancomycin là 2 mg/L.*
- 2. Do khoảng AUC hẹp để đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ AKI, cách chính xác và tối ưu nhất để hiệu chỉnh liều vancomycin là thông qua giám sát AUC (A-II). Có thể thực hiện việc này bằng 1 trong 2 cách:*
 - a. Thu thập 2 nồng độ, gồm nồng độ đỉnh [C_{max}] ở trạng thái ổn định (1-2 giờ sau khi truyền) và nồng độ đáy [C_{min}] vào cuối khoảng cách đưa thuốc (ngay trước khi bắt đầu truyền liều tiếp theo), tuy không bắt buộc nhưng tốt nhất là nên lấy 2 nồng độ này trong cùng một liều (nếu có thể) và sử dụng các phương trình PK bậc một để ước tính AUC (A-II).*
 - b. Cách tiếp cận được ưu tiên hơn để theo dõi AUC là sử dụng các chương trình phần mềm Bayesian, áp dụng mô hình PK dựa trên dữ liệu vancomycin được lấy mẫu như mô hình Bayesian trước đó. Để tối ưu hóa giám sát nồng độ vancomycin dựa trên việc thu thập 1 hoặc 2 nồng độ vancomycin nên lấy ít nhất 1 nồng độ đáy. Tốt nhất nên lấy 2 mẫu PK (1 đến 2 giờ sau khi kết thúc truyền và cuối khoảng cách đưa thuốc) để ước tính AUC theo phương pháp Bayesian (A-II). Chỉ sử dụng nồng độ đáy cũng có thể ước tính AUC theo phương pháp Bayesian ở một số bệnh nhân nhưng cần nhiều dữ liệu hơn trên các nhóm bệnh nhân khác nhau để đánh giá tính khả thi của phương pháp này (B-II).*
- 3. Khi chuyển sang theo dõi AUC/MIC cho bệnh nhân nghi ngờ hoặc ghi nhận nhiễm trùng nghiêm trọng do MRSA, các bác sĩ lâm sàng nên xác định giá trị AUC mục tiêu một cách thận trọng do giả định MIC_{BMD} của vancomycin chỉ từ 1 mg/L trở xuống trong hầu hết trường hợp. Do tầm quan trọng của việc điều trị sớm và phù hợp, AUC vancomycin mục tiêu nên đạt được sớm, tốt nhất là trong vòng 24-48 giờ đầu (A-II). Do đó, việc sử dụng phương pháp Bayesian để theo dõi AUC có thể mang lại ưu thế trong những trường hợp này do không yêu cầu lấy*





mẫu nồng độ vancomycin trong huyết thanh ở trạng thái ổn định để đánh giá sớm mục tiêu AUC đạt được.

4. Theo dõi nồng độ đáy vancomycin với mục tiêu 15-20 mg/L không còn được khuyến cáo dựa trên các dữ liệu về hiệu quả và độc tính trên thận ở bệnh nhân mắc nhiễm trùng nặng do MRSA (A-II). Hiện chưa đủ bằng chứng để đưa ra khuyến cáo về việc nên sử dụng nồng độ đáy hay AUC trong giám sát nồng độ vancomycin trên những bệnh nhân nhiễm MRSA không xâm lấn hoặc nhiễm trùng khác.
5. Theo dõi lại nồng độ vancomycin nên được khuyến cáo ở bệnh nhân nhiễm MRSA nặng nhằm duy trì mức AUC mục tiêu (giả định MIC_{BMD} là 1 mg/L trừ khi đã xác định mức MIC lớn hoặc nhỏ hơn 1 mg/L). Ngoài trừ các trường hợp nhiễm MRSA, việc theo dõi vancomycin cũng được khuyến cáo cho bệnh nhân có nguy cơ cao gặp độc tính trên thận (ví dụ, bệnh nhân nặng đang dùng đồng thời các thuốc có độc tính trên thận), bệnh nhân có chức năng thận không ổn định (suy giảm hoặc cải thiện đáng kể), bệnh nhân sử dụng vancomycin kéo dài (trên 3 đến 5 ngày). Tần suất theo dõi cần dựa trên đánh giá lâm sàng; việc theo dõi thường xuyên hoặc hàng ngày đối với bệnh nhân huyết động không ổn định (ví dụ, bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối), theo dõi mỗi tuần một lần đối với bệnh nhân có huyết động ổn định (B-II).
6. Dựa trên dữ liệu về độ nhạy cảm với vancomycin tại Hoa Kỳ, trong hầu hết các trường hợp dùng liều theo kinh nghiệm, MIC vancomycin nên được giả định là 1 mg/L. Khi $MIC_{BMD} > 1$ mg/L, xác suất đạt được mục tiêu $AUC/MIC \geq 400$ là thấp hơn khi sử dụng liều thông thường; trong khi đó liều cao hơn có thể có nguy cơ độc tính không cần thiết, và quyết định thay đổi phác đồ nên dựa trên đánh giá lâm sàng. Ngoài ra, khi $MIC_{BMD} < 1$ mg/L, không khuyến cáo giảm liều để đạt được mục tiêu AUC/MIC . Cần lưu ý các hạn chế trong phương pháp xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn tự động, bao gồm sự thiếu chính xác và thiên lệch kết quả MIC tùy thuộc vào phương pháp sử dụng.

Tài liệu tham khảo

Michael J Rybak, Jennifer Le, Thomas P Lodise, Donald P Levine, John S Bradley, Catherine Liu, Bruce A Mueller, Manjunath P Pai, Annie Wong-Beringer, John C Rotschafer, Keith A Rodvold, Holly D Maples, Benjamin M Lomaestro, Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 77, Issue 11, 1 June 2020, Pages 835–864, <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.

